

Изучение взаимодействия изонитрилов с олефинами и тиофенолами

Иванцова М.Н.,* Селезнева А.Л., Миронов М.А., Мокрушин В.С.

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ул. Мира, 19, Екатеринбург. Факс: 343 375 4135; тел: 343 375 4888; E-mail: mivantsova@mail.ru

Было проведено изучение трехкомпонентной реакции изонитрилов с олефинами, активированными одной или двумя цианогруппами, и ароматическими и гетероциклическими тиофенолами. В зависимости от строения исходных реагентов и условий проведения реакции могут быть получены два типа соединений. В результате исследований был разработан одностадийный метод синтеза производных тетрагидротиофена и 2-аминопиррола.

Введение

Мультикомпонентные реакции изонитрилов очень широко используются в органическом синтезе, потому что они позволяют синтезировать соединения с образованием новых связей углерод-углерод в одну стадию, в очень мягких условиях. Интерес к этим реакциям подтверждается растущим количеством публикаций на эту тему, а также успехом нескольких международных конференций, посвященных мультикомпонентным реакциям¹⁻³. Все авторы отмечают высокую, по сравнению многоступенчатыми синтезами, эффективность мультикомпонентных превращений, возможность автоматизации синтезов на их основе. Кроме того, с помощью МКР можно получать вещества различной структуры, которые могут проявлять широкий спектр биологической активности, причем круг доступных соединений постоянно увеличивается.

В последние десятилетия в органической химии наибольший интерес вызывает синтез азот- и серо-содержащих гетероциклических соединений. Это связано с тем, что эти соединения обладают не только биологической активностью (антиоксидантной, инсектицидной и др.), а также широко применяются в качестве стабилизаторов, ингибиторов, катализаторов и комплексообразователей.

Результаты и обсуждение

В продолжение работ по изучению трехкомпонентной реакции изонитрилов с олефинами и фенолами⁴ мы исследовали поведение ароматических **3** и гетероциклических тиофенолов **9** в данной реакции.

Нами была проведена данная реакция с п-тиокрезолом **3a** и 4-хлортиофенолом **3b**, в результате которой были получены производные 2-аминопирролов **4** (схема 1)⁵.

Изначально мы предполагали, что в результате реакции будет образовываться продукт **5**, как в случае с 2- и 4-нитрофенолом, либо промежуточный продукт этой реакции **6**⁴. Однако по данным спектроскопии ЯМР ¹³C на спектре регистрируется только один сигнал углерода, соответствующий цианогруппе ($R^3=CN$), а на спектре ЯМР ¹H

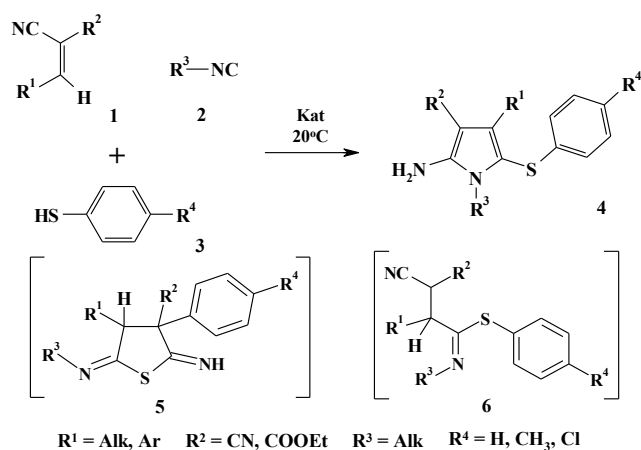


Схема 1. Трехкомпонентная реакция изонитрилов с олефинами и ароматическими тиофенолами

отсутствует сигнал протона, связанного с углеродом тиофенового цикла в структуре **5**, а также сигнал протона связанного с углеродом в структуре **6**, но появился сигнал в виде синглета в ароматической области, соответствующий двум протонами NH_2 -группы. Поэтому структуры **5** и **6** не подходили.

Таким образом, нами была предложена структура **4**, которая наиболее полно удовлетворяла данным спектроскопии ЯМР ¹³C и ¹H.

Наличие аминогруппы было доказано с помощью реакции ацилирования уксусным ангидридом (схема 2). Таким образом, было получено соединение **7**.

На спектре ЯМР ¹H продукта **7** отсутствует сигнал водорода в виде уширенного синглета, соответствующий NH_2 -группе в области 5,91 м.д., но присутствует сигнал соответствующий NH-группе в

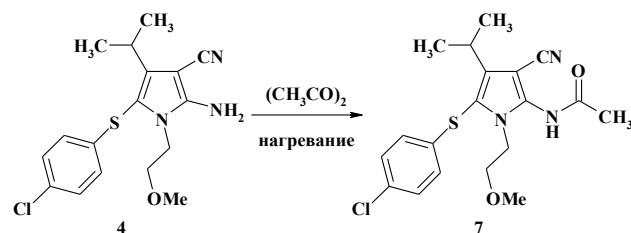


Схема 2. Реакция ацилирования

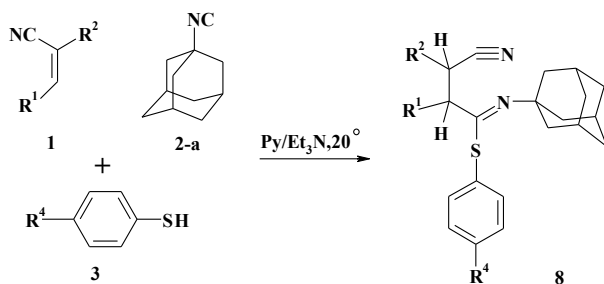


Схема 3. Реакция 1-адамантилизонитрила с олефинами и тиофенолами

области 9,86 м.д.(с), а также появился сигнал, соответствующий протонам CH₃-группы в области 2,33 м.д.(с). В ароматической области наблюдаются два дублета четырех протонов 4-хлортиофенола при 7.30 и 6.88 м.д. с КССВ 8.5 Гц. Протоны двух CH₂-групп метоксиэтилизонитрила регистрируются в виде триплета при 3.89 и 3.35 м.д. с КССВ 5.8 Гц, а сигналы ОСН₃-группы расположены при 3.12 м.д. в виде синглета. Далее следуют сигналы протонов водорода олефина, а именно мультиплет СН-группы находится в области 3.14-3.25 м.д., а протоны двух CH₃-групп регистрируются в виде одного дублета при 1.27 м.д. с КССВ 7.0 Гц.

Высокие выходы были получены при использовании олефинов, содержащих алифатический радикал в случае с 4-хлортиофенолом и олефинов, содержащих метоксифенильный, циклогексанный заместитель в случае с п-тиокрезолом. Во всех случаях продукт выпадает в осадок, поэтому не возникает трудностей при выделении продукта, а также значительно повышается его чистота и выход.

Синтез 2-аминопирролов 4 происходит через образование нестабильных имидатов 8, которые были получены только лишь при использовании 1-адамантилизонитрила 2а (схема 3).

Так, было обнаружено, что хорошие результаты были получены при использовании олефинов, содержащих хлорфенильный радикал (R¹=4-Cl-C₆H₄, R²=CN). Строение продуктов было доказано с помощью спектроскопии ЯМР ¹H.

Впервые нами был предложен механизм реакции, который представлен на схеме 4. Сначала, как мы предполагаем, происходит взаимодействие олефина и изоцианида, затем к ним присоединяется молекула тиофенола. Основной катализатор (пиридин, триэтиламин) активирует CN-группу олефина и в

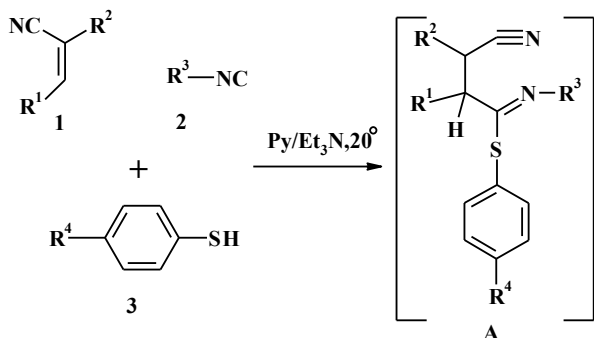


Схема 4. Предполагаемый механизм реакции

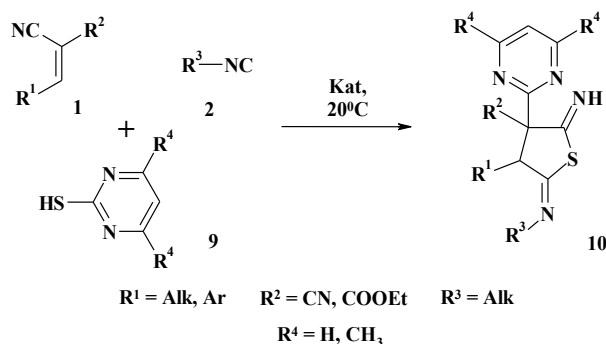


Схема 5. Трехкомпонентная реакция изонитрилов с олефинами и гетероциклическими тиофенолами

результате происходит внутримолекулярная циклизация до образования пиррольного цикла⁵.

Кроме того, нами был предложен метод синтеза замещенных тетрагидротиофенов с помощью модификации данной реакции с гетероциклическими тиофенолами. Так нами была проведена реакция алифатических изонитрилов 2 с олефинами 1 и гетероциклическими тиофенолами 9. Реакцию также проводили в смеси вода-ацетонитрил с пиридином либо триэтиламин в качестве катализатора (схема 5).

В результате было обнаружено, что образуется соединение 10, содержащее тетрагидротиофеновое кольцо, т.е. происходит перегруппировка как в случае с 2- и 4-нитрофенолами⁴. Строение полученных соединений было доказано с помощью данных спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектрометрии⁶.

Так нами была проведена трехкомпонентная реакция циклопентилизонитрила с 2-изобутилен-малонитрилом и пиримидин-2-тиолом в присутствии ТЭА (схема 6).

В результате было получено соединение 10а, в спектре ЯМР ¹H которого в ароматической области появился сигнал иминогруппы в виде синглета при 9.61 м.д. Далее следуют сигналы трех протонов пиримидин-2-тиола в виде одного дублета при 8.84 м.д. с КССВ 4.9 Гц и триплета при 7.45 м.д. с КССВ 4.9 Гц. В области 5.40-5.46 м.д. присутствует мультиплет СН-протона циклопентанового кольца. Следует заметить, что далее на спектре появился дублет протона олефина, связанного с тиофеновым циклом при 3.58 м.д. с КССВ 2.8 Гц. В алифатической области наблюдается мультиплет СН-группы олефина в области 2.59-2.66 м.д. и три мультиплета в областях 2.16-2.35 м.д., 1.80-1.95 м.д.

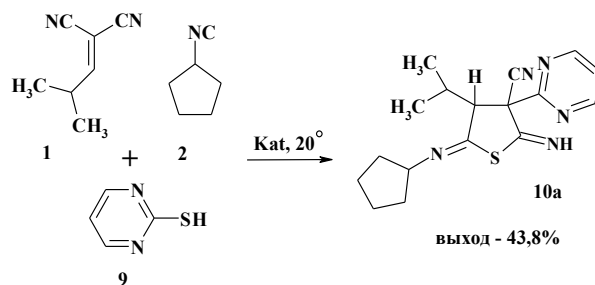


Схема 6. Трехкомпонентная реакция циклопентилизонитрила с пиримидин-2-тиолом

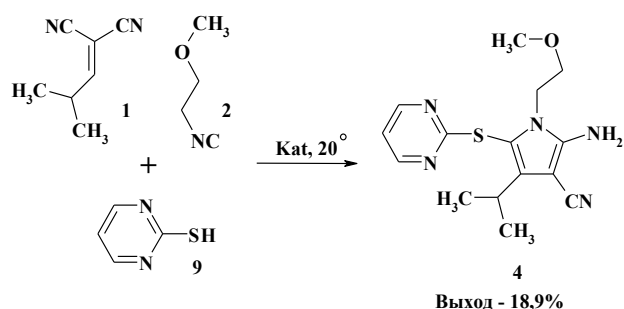


Схема 7. Трехкомпонентная реакция метоксиэтилизонитрила с пиримидин-2-тиолом

и 1.51-1.77 м.д., соответствующие восьми протонам цикlopentана. Оставшиеся две CH_3 -группы регистрируются в виде двух дублетов при 1.25 и 1.02 м.д. с КССВ 7.0 Гц.

Однако при проведении реакции с метоксиэтилизонитрилом образуется производное пиррола **4** как и в случае с п-тиокрезолом и 4-хлортиофенолом (схема 7).

В настоящее время проводится исследование влияния заместителей в исходных реагентах на ход данной реакции и выходы конечных продуктов.

В результате работы проведено детальное исследование трехкомпонентной реакции изонитрилов с активированными олефинами и тиофенолами. Обнаружена реакция, являющаяся оригинальным методом построения пиррольного и тетрагидротиофенового кольца.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах "Bruker WM-250" и "Bruker DRX-400" с рабочей частотой 250.14 и 400.13 МГц; внутренний

стандарт – ТМС. ИК спектры сняты на приборе Spescord 751R в таблетках с KBr. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – хлороформ, проявление УФ светом.

Общая методика синтеза гетероциклов **4** и **10**.

В ацетонитриле (0.3 мл) растворяют последовательно тиофенол (0.3 ммоль), олефин (0.3 ммоль) и изонитрил (0.3 ммоль). Затем к реакционной массе добавляют катализатор (0.1 ммоль) и дистиллированную воду (0.1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5-8 часов. После прохождения реакции продукт либо выпадает в осадок, либо его выделяют с помощью флэш-хроматографии.

Работа выполнена при поддержке совместных грантов Рособразования (грант РНП.2.2.2.3.8017, АВЦП "Развитие научного потенциала высшей школы 2009-2010") и Американского Фонда поддержки Гражданских Исследований и Развития (Y5-C-05-08).

Библиографический список

- 1 Orru R. V. A., de Greef M. // *Synthesis*. **2003**. P. 1471.
- 2 Weber L., Illgen K., Almstetter M. // *Synlett*. **1999**. P. 366.
- 3 Ugi I., Doemling A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**. V.39. P. 3168.
- 4 Mironov M.A., Ivantsova M.N., Mokrushin V.S. // *Synlett*. **2006**. V. 4. P. 615.
- 5 Kolontsova A.N., Ivantsova M.N., Tokareva M.I., Mironov M.A. // *Molecular Diversity*. **2010**. Vol.14., N.3. P. 543.
- 6 Ivantsova M.N., Tokareva M.I., Mironov M.A. Mokrushin V.S. // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. **2011**. Vol. 699. P. 159.